

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-72880

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 307/80識別記号  
庁内整理番号  
6640-4C

④ 公開 昭和60年(1985)4月24日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全 12 頁)

⑭ 発明の名称 ベンゾフラン誘導体およびその製造法

⑰ 特 願 昭58-179250

⑱ 出 願 昭58(1983)9月29日

⑲ 発 明 者 永 原 美 知 子 滋賀県野洲郡野洲町永原591番地  
 ⑲ 発 明 者 武 久 善 孝 近江八幡市鍵之手町13番地  
 ⑲ 発 明 者 大 石 義 孝 宇治市小倉町南浦10  
 ⑰ 出 願 人 科 研 製 薬 株 式 会 社 東京都文京区本駒込2丁目28番8号

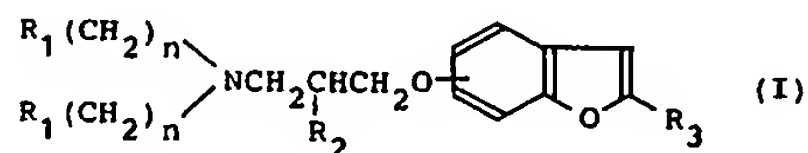
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

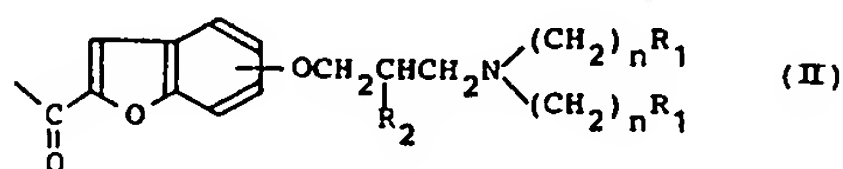
ベンゾフラン誘導体およびその製造法

## 2. 特許請求の範囲

## 1 一般式(I):



(式中R<sub>1</sub>はハロゲン原子、R<sub>2</sub>はハロゲン原子または水酸基、nは2または3、R<sub>3</sub>は、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、低級アルキル基、ベンジル基または一般式(II):



(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、nは前記と同じものを意味

し、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で表わされる置換ベンゾフラニルカルボニル基を表わし、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

2 一般式(I)においてR<sub>1</sub>が塩素原子、R<sub>2</sub>が水酸基、R<sub>3</sub>がアセチル基、nが2である特許請求の範囲第1項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

3 2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

4 2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランである特許請求の範囲第2項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

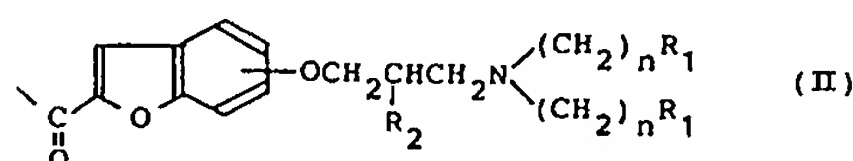
5 一般式(I)においてR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がとも

に塩素原子、 $R_3$  がアセチル基、 $n$  が2である特許請求の範囲第1項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

6 2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランである特許請求の範囲第5項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

7 2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランである特許請求の範囲第5項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

8 一般式(I)において、 $R_1$  が塩素原子、 $R_2$  が水酸基、 $n$  が2、 $R_3$  が一般式(II)：



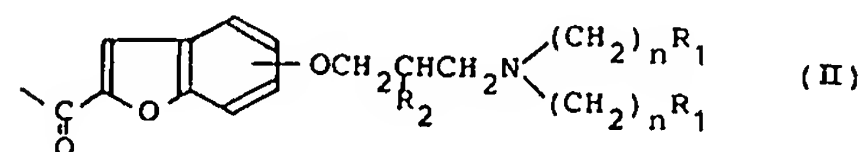
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$  は前記と同じものを意味する)で表わされる置換ベンゾフラニルカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載のベンゾ

フラン誘導体およびその酸付加塩

9 ビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンである特許請求の範囲第8項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

10 ビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンである特許請求の範囲第8項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

11 一般式(I)において、 $R_1$  および  $R_2$  がともに塩素原子、 $n$  が2または3、 $R_3$  が一般式(II)：



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$  は前記と同じものを意味する)で表わされる置換ベンゾフラニルカルボニル基である特許請求の範囲第1項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

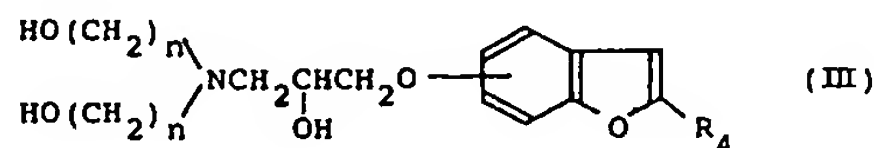
- 3 -

12 ビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンである特許請求の範囲第11項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

13 ビス(7-[3-[ジ(2-クロロプロピル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンである特許請求の範囲第11項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

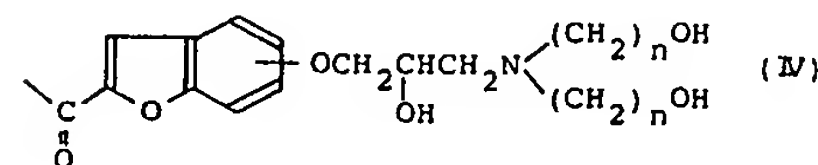
14 ビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンである特許請求の範囲第11項記載のベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩

15 一般式(III)：

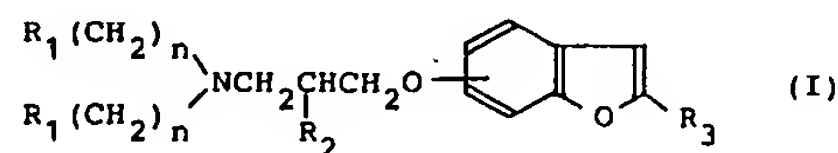


(式中、 $n$  は2または3、 $R_4$  は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、低級アルキル基、ベンジル基または一般式(IV)：

- 4 -



(式中、 $n$  は前記と同じものを意味し、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で表わされる置換ベンゾフラニルカルボニル基を表わし、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるベンゾフラン誘導体をハロゲン化剤でハロゲン化することを特徴とする一般式(I)：

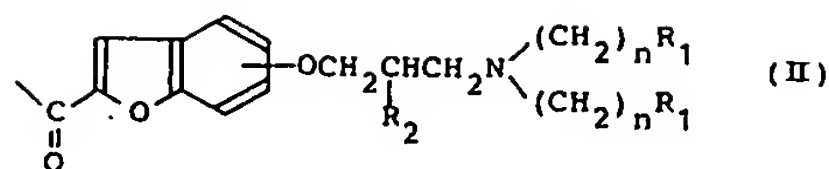


(式中、 $R_1$  はハロゲン原子、 $R_2$  はハロゲン原子または水酸基、 $n$  は2または3および  $R_3$  は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、低級アルキル基、ベンジル基または一般式(II)：

- 5 -

-762-

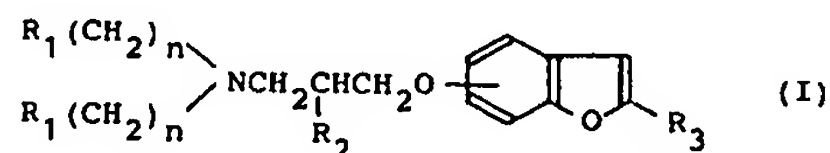
- 6 -



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ は前記と同じものを意味し、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で表わされる置換ベンゾフラニルカルボニル基を表わし、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩の製造法

### 3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なベンゾフラン誘導体、さらに詳しくは一般式(I)：



- 7 -

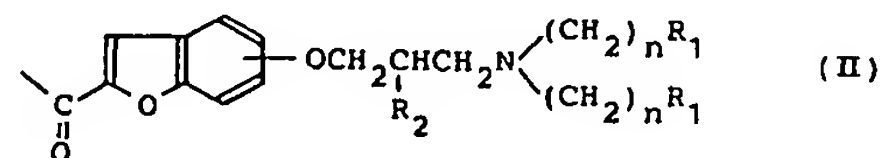
のうち低級アルカノイル基としては、アセチル、プロピオニル、ブチリルまたはイソブチリル基などが、低級アルキル基としては、炭素数1~4個を有する直鎖または分岐鎖アルキル基があげられる。

本発明に含まれるベンゾフラン誘導体(I)の具体的な化合物としては、たとえば

2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン、  
2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン、  
2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフラン、  
2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフラン、  
ビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]

- 9 -

(式中、 $R_1$ はハロゲン原子、 $R_2$ はハロゲン原子または水酸基、 $n$ は2または3、 $R_3$ は、低級アルカノイル基、ベンゾイル基、低級アルキル基、ベンジル基または一般式(II)：



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $n$ は前記と同じものを意味し、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で表わされる置換ベンゾフラニルカルボニル基を表わし、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩ならびにそれらの製造法に関する。

前記一般式(I)における $R_1$ 基および $R_2$ 基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられる。また $R_3$ 基

- 8 -

-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン、  
ビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン、  
ビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン、  
ビス(7-[3-[ジ(2-クロロプロピル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン、  
ビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン、  
2-ベンゾイル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン  
2-ベンゾイル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフラン

- 10 -

2-エチル-5-(3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ)ベンゾフラン

2-エチル-5-(3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ)ベンゾフラン

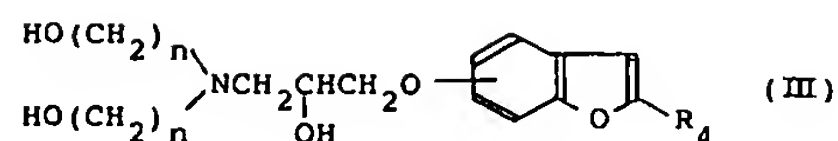
2-ベンジル-7-(3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ)ベンゾフラン

などのベンゾフラン誘導体およびその酸付加塩があげられる。

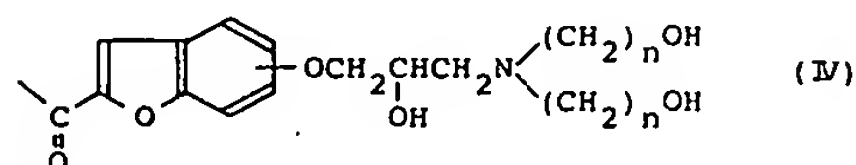
本発明のベンゾフラン誘導体(I)の酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩または酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩などの有機酸塩があげられる。これらの酸付加塩は常法にしたがって、たとえばベンゾフラン誘導体に、エチルエーテル、クロロホルム、エタノール、メタノールなどの適当な有機溶媒中で相当する酸を作用させることによって容易にえられる。

本発明のベンゾフラン誘導体(I)は、一般式

(III):



(式中、nは2または3、R4は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、低級アルキル基、ベンジル基または一般式(IV):

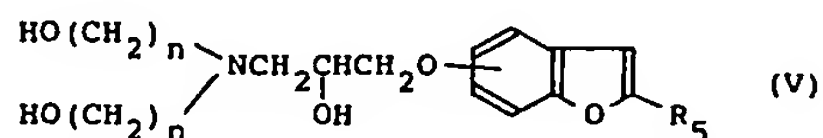


(式中nは2または3を表わし、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で表わされる置換ベンゾフランカルボニル基を表わし、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるベンゾフラン誘導体をパラトルエンスルホニルクロリド、塩化チオニル、四塩化炭素-トリ

- 11 -

フェニルホスフィン、五塩化リンなどのハロゲン化剤でハロゲン化することにより容易に製造される。すなわち前記ベンゾフラン誘導体(III)をパラトルエンスルホニルクロリド、塩化チオニル、五塩化リンまたは四塩化炭素-トリフェニルホスフィンなどと、適当な溶媒を用いてもよく、10℃～還流下、30分～3時間反応させることによって好適に実施される。用いる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミドまたは四塩化炭素などが好ましいものとしてあげられる。

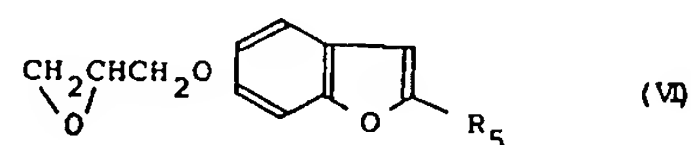
また上記反応の原料化合物であるベンゾフラン誘導体(III)もまた新規化合物であるが、そのうち一般式(V):



(式中、nは2または3、R5は低級アルカノイル基、ベンゾイル基、低級アルキル基、ベンジ

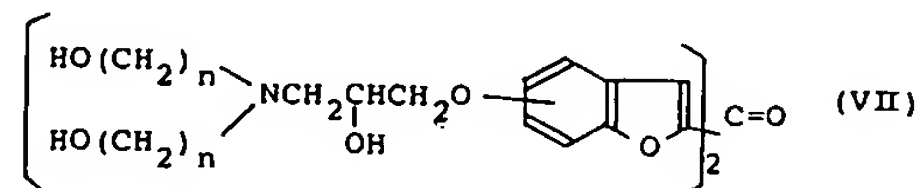
- 12 -

ル基を表わし、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるベンゾフラン誘導体(V)は、特公昭50-20063号記載の式(VI):



(式中、R5は前記と同じものを意味する)で示されるエポキシプロポキシベンゾフラン化合物(VI)をエタノール、イソプロピルアルコール、n-ブタノールなどの適当な極性溶媒中で、ジエタノールアミンまたはジ-2-プロパノールアミンなどの適当なアミンと還流下に数時間反応させることにより容易にえられる。

また、原料化合物であるベンゾフラン誘導体(III)のうち一般式(VII):



- 13 -

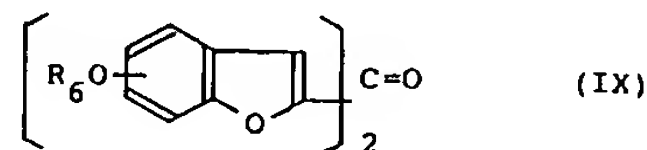
- 764 -

- 14 -

(式中、n は2または3、置換アミノプロポキシ基はベンゾフラン環の4、5、6または7位の任意の位置に置換している)で示されるベンゾフラン誘導体(VII)は、式(VII)：



(式中、R<sub>6</sub>は低級アルキル基を表わす)で示されるサリチルアルデヒド(VII)と1,3-ジクロロアセトンとを適当な溶媒、たとえばジオキサン、アセトン、水などの溶媒中で適当な脱酸剤、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの存在下で反応させると式(VIII)：



(式中、R<sub>6</sub>は前記と同じものを意味する)で

- 15 -

イソプロピルアルコール、n-ブタノールなどの適当な極性溶媒中でジエタノールアミンまたはジ-2-プロパノールアミンなどの適当なアミンと還流下に数時間反応させることにより容易にえられる。

本発明のベンゾフラン誘導体(I)およびその酸付加塩はすべて新規化合物であってそれ自身すぐれた薬理作用を有し、医薬としれ有用である。すなわちベンゾフラン誘導体(I)およびその酸付加塩は抗腫瘍活性を有し、癌の予防および治療に有効である。

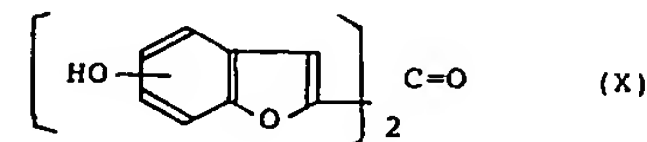
次に参考例、実施例、試験例をあげて本発明を説明する。

#### 参考例 1

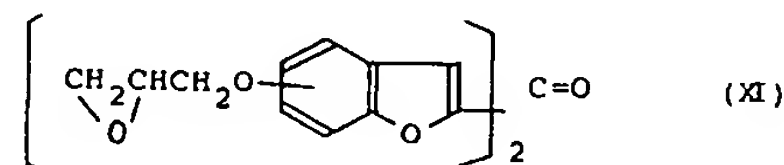
2-アセチル-7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフラン0.9g(0.004モル)、ジエタノールアミン0.5g(0.0048モル)およびn-プロパノール

示されるベンゾフラン化合物(X)がえられ、次に、このベンゾフラン誘導体(X)をベンゼン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、酢酸、メタノー、エタノールなどの適当な溶媒中で酸触媒の存在下に室温ないし還流下に数時間加熱すると、式(X)：



で示されるベンゾフラン化合物(X)がえられ、次にこのベンゾフラン誘導体(X)を過剰のエピクロロヒドリンと塩酸ピペリジン存在下に数時間還流することにより式(XI)：



で示されるベンゾフラン化合物(XI)がえられ、次にこのベンゾフラン化合物(XI)をエタノール、

- 16 -

ル10mlを混合し、還流下にて1時間反応する。冷却後n-プロパノールを減圧除去すると黄色の油状物の2-アセチル-7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン1.0gをえた。これをエタノールにとかし、希塩酸を適当量加えて、濃縮し、えられた残渣の沈殿物をエタノールから再結晶すると融点113~115℃の黄色結晶の2-アセチル-7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランの塩酸塩1.2gをえた。

IR(KBr) :  $\text{cm}^{-1}$  = 3300, 2900, 2500, 1680, 1560,

1180, 1100, 1060

NMR(D<sub>2</sub>O溶液) :  $\delta$  = 2.50(3H, s), 3.60~3.80

(6H, m), 4.10~4.30(6H, m), 4.50~4.80

(1H, m), 6.90~7.30(3H, m), 7.40(1H, s)

#### 参考例 2

2-アセチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランに代えて2-アセチル-5-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランを用いたほかは参考例1と同様にして、油状物質の2-アセチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン0.9gをえた。

IR(NaCl板サンドイッチ):  $\text{cm}^{-1}$  = 3400,

3000~2850, 1685, 1560, 1155, 1080, 1040

上でえられた油状物質に塩酸ガス飽和エタノール溶液を加え、しばらく室温で反応後、エーテルを加えると沈殿が析出し、融点98~100℃、分解点140~142℃の2-アセチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランの塩酸塩1.0gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3300, 3000~2850, 2700~2500,

1680, 1560, 1205, 1155, 1070, 1050

#### 参考例3

ビス(7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-

ベンゾフラニル)ケトンおよびその塩酸塩の製造

(1) 3-メトキシサリチルアルデヒド3.4g(0.022モル)をジオキサン15mlに溶解し、これに室温、攪拌下に水酸化ナトリウム1g(0.025モル)を加え、徐々に加温して75℃で20~30分間反応し、ついで1,3-ジクロロアセトン1.3g(0.010モル)を少量ずつ加えさらに80℃で30分間反応した。反応液を冷却したのち水200mlを加え、生じた沈殿を濾取、乾燥し、ついでエタノール100mlから再結晶して融点143~144℃の黄褐色針状晶のビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン1.0gをえた。

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5$  として

計算値: C 70.80 H 4.38

実測値: C 71.09 H 4.09

(2) 上記(1)でえられたビス(7-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン7.5g(0.023モル)とクロロベンゼン60mlを混合し、これに室温、攪拌下に無水塩化アルミニウム9.3g(0.069モル)を少量ずつ加えた。反応液はただちに赤色の粘稠な液と

- 19 -

なった。ついで徐々に加温し100℃で1時間反応すると赤褐色の沈殿が析出した。反応終了後反応物を水中に注ぎ析出した沈殿を濾取、乾燥し、ついでエタノールから再結晶すると分解点268~269℃の黄色結晶状のビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン5.7gがえられた。

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C 65.39 H 3.89

実測値: C 65.17 H 3.94

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5$  として

計算値: C 69.39 H 3.43

実測値: C 69.51 H 3.21

(110℃で7時間乾燥)

(3) 上記(2)でえられたビス(7-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン4g(0.014モル)とエピクロルヒドリン200mlとを混合し、塩酸ピペリジン0.2gを加えて還流下に6時間反応し、冷却後、過剰のエピクロルヒドリンを除去し、残渣をクロロホルムとエタノール混液から再結晶すると融点144~146.5℃のビス[7-(2,3-エポキシプロポ

- 20 -

キシ)-2-ベンゾフラニル]ケトン2gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3100, 2950, 1645, 1575, 1280,

855

MS:  $m/e$  = 406( $\text{M}^+$ ), 320, 294

(4) 上記(3)でえられたビス[7-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-ベンゾフラニル]ケトン0.8g(0.002モル)、ジエタノールアミン0.5g(0.0048モル)およびn-プロパノール10mlを混合し、還流下に2時間反応する。冷却後n-プロパノールを減圧除去すると黄色の油状物質のビス[7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトン1.0gをえた。この黄色油状物質に塩酸ガス飽和のエタノール溶液約20mlを加えると沈殿物が析出し、これを濾取後、メタノールから再結晶すると融点130~132℃のビス[7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル]ケトンの2塩酸塩1.0gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3300, 2900, 2500, 1620, 1560

- 21 -

- 22 -



1170, 1100, 1060

NMR(D<sub>2</sub>O溶液):  $\delta = 3.40 \sim 4.00$  (16H, m),  
 4.00 ~ 4.30 (8H, m),  
 4.20 ~ 4.60 (2H, m),  
 6.30 ~ 6.90 (6H, m),  
 7.00 (2H, s)

## 参考例 4

ビス(7-[3-[ジ(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造

ジエタノールアミンに代えて、ジ-2-プロパノールアミンを用いたほかは参考例3の(4)と同様にして、ビス(7-[3-[ジ(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンを経メタノールとエーテル混液から再結晶し、融点119~121℃で1.2gえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1} = 3400, 3000 \sim 2850, 1640, 1570$   
 1170, 1100, 1055

## 参考例 5

- 23 -

黄色結晶状、融点193~195℃

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1} = 3000, 2950, 1630, 1560, 1270,$   
 850,

MS:  $m/e = 406$  (M), 350, 294

(4) ビス(6-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄色粉末状、融点87~90℃

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1} = 3400, 2950 \sim 2850, 1630, 1560,$   
 1165, 1110, 1030

をえた。

## 参考例 6

2-エチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

2-アセチル-7-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランに代えて、2-エチル-5-(2,3-エポキシプロポキシ)ベンゾフランを用いたほかは参考例1と同様にして淡黄色の油状物質の2-エチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)

- 25 -

ビス(6-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造

3-メトキシサリチルアルデヒドに代えて4-メトキシサリチルアルデヒドを用いたほかは参考例3と同様にしてそれぞれ

(1) ビス(6-メトキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄褐色結晶、融点 191~193℃

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$  として

計算値: C 70.80 H 4.38

実測値: C 70.89 H 4.41

(2) ビス(6-ヒドロキシ-2-ベンゾフラニル)ケトン

黄色結晶状、融点 256~258℃

元素分析値:  $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_5 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  として

計算値: C 67.55 H 3.33

実測値: C 67.36 H 3.56

(3) ビス[6-(2,3-エポキシプロポキシ)-2-ベンゾフラニル]ケトン

- 24 -

アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン1.0gをえた。

IR(NaCl板サンドイッチ):  $\text{cm}^{-1} = 3450 \sim 3250,$   
 3000 ~ 2800, 1630 ~ 1610, 1470, 1190, 1120, 1035

上でえられた油状物質に塩酸ガス飽和エタノール溶液を加え、しばらく室温で反応後、エーテルを加えると沈殿物が析出し、白色粉末状の融点99~101℃の2-エチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランの塩酸塩0.8gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1} = 3350 \sim 3200, 3000 \sim 2850,$

2600 ~ 2450, 1610, 1470, 1190, 1125, 1050

NMR(CD<sub>3</sub>OD溶液):  $\delta = 1.25$  (3H, t),

2.65 (2H, q), 3.20 ~ 3.50 (6H, m),

3.70 ~ 3.93 (6H, m), 4.10 ~ 4.35 (1H, m),

6.05 (1H, s),

6.45 (1H, d, d, J=3.0 Hz, J=9.0 Hz),

6.70 (1H, d, J=3.0 Hz),

6.94 (1H, d, J=9.0 Hz)

実施例 1

- 26 -

[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン0.55g(0.00164モル)をジメチルホルムアミド50mlに溶解後、パラトルエンスルホンクロリド0.625g(0.00328モル)を加えて、60~65℃で2時間反応後、ジメチルホルムアミドを減圧下に除去し残渣をベンゼン約50mlに溶解し、希アルカリ水溶液で洗浄し、水洗後、脱水濃縮すると黄色の油状物質の2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランがえられ、それに塩酸ガス飽和エタノール溶液を加え、冷却すると黄色結晶状、融点182~184℃の2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン塩酸塩0.5gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3200, 2950, 2600, 1675, 1560,

- 27 -

グラフィー板(メルク社製)を用いて精製すると淡黄色粉末状の2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフラン0.4gをえた。

NMR(CDC<sub>3</sub>溶液):  $\delta$  = 2.60 (3H, s),  
2.80~3.80(12H, m),  
4.15~4.60(1H, m),  
7.00~7.40(3H, m),  
7.50 (1H, s)

次に、この2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランを塩酸ガス飽和エタノール溶液に溶解し、乾燥エーテルを加えると沈殿物がえられ、メタノールとエーテルとの混液から再結晶すると融点167~169℃の黄色粉末状の2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフラン塩酸塩0.4gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3050~2900, 2550~2400,  
1680, 1560, 695

- 29 -

4.30~4.60(1H, m),  
7.00~7.40(3H, m),  
7.80 (1H, s)

## 実施例 2

2-アセチル-7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

参考例1でえられた2-アセチル-7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン1.25g(0.0037モル)を無水四塩化炭素50mlと無水ジメチルホルムアミド10mlとの混液にとかし、トリフェニルホスフィン3.2g(0.0122モル)を室温下に加え、さらに室温で3時間反応後、酢酸エチル30mlを加え濾過して不溶物を除き、濾液を水洗、乾燥後、濃縮すると沈殿物がえられる。これを薄層クロマト

- 28 -

## 実施例 3

2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

2-アセチル-7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランに代えて参考例2でえられた2-アセチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランを用いたほかは実施例1と同様にして油状物質の2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフラン0.5gをえた。この油状物質に塩酸ガス飽和エタノール溶液を加え室温でしばらく反応後、無水エーテルを加えると沈殿物が析出し、融点56~58℃の2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランの塩酸塩0.5gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3400, 3050~2900, 2600~2400,  
1685, 1560, 1210, 1160, 1035, 685

- 30 -



2-アセチル-7-〔3-〔ジ(2-クロロエチル)アミノ〕-2-ヒドロキシプロポキシ〕  
ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

.1185,1100,1060,730

NMR(DMSO溶液):  $\delta = 2.60$  (3H, s),

3.40~3.80(6H, m),

3.90~4.40(6H, m)

NMR(CD<sub>3</sub>OD溶液):  $\delta$  = 2.50(3H, s),  
 3.40~4.10(12H, m),  
 4.22~4.55(1H, m),  
 7.02(1H, d, d, J=8.0),  
 7.10(1H, d, J=2.0),  
 7.38(1H, d, J=8.0),  
 7.45(1H, s)

## 実施例 4

2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

2-アセチル-7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランに代えて参考例2でえられた2-アセチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランを用いたほかは実施例2と同様にして黄色油状物質の2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランをえ、これを塩酸ガス飽和エタノール

ル溶液にとかし、乾燥エーテルを加えて析出する沈殿物を濾取し、メタノールとエーテルの混液から再結晶すると融点68~70℃の黄色粉末状の2-アセチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフラン塩酸塩をえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3050~2850, 2600~2400,  
 1680, 1570, 695

NMR(DMSO溶液):  $\delta$  = 2.60 (3H, s),  
 3.10~4.05(12H, m),  
 4.25~4.65(1H, m),  
 7.00(1H, d, d, J=8.0),  
 7.05(1H, d, J=2.0),  
 7.30(1H, d, J=8.0),  
 7.40(1H, s)

## 実施例 5

ビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンおよびその塩酸塩の製造  
 参考例3でえられたビス(7-[3-[ジ(2-

- 31 -

-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン0.5g(0.0008モル)をジメチルホルムアミド5mlにとかし、パラトルエンスルホンクロリド0.625g(0.00328モル)を加え、60~65℃で2時間反応後、ジメチルホルムアミドを減圧下に除去すると黄色の油状物質のビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン0.4gをえた。次に、この黄色油状物質を塩酸ガス飽和エタノール溶液に溶解し、乾燥エーテルを加えると沈殿物がえられ、メタノールとエーテル混液から再結晶すると分解点69~71℃のビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンの2塩酸塩0.4gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3350, 2950, 2550, 1630, 1560,  
 1170, 1100, 1030, 725

NMR(CD<sub>3</sub>OD溶液):  $\delta$  = 3.35~4.35(24H, m),  
 4.40~4.80(2H, m),

- 33 -

—769—

- 32 -

6.80~7.30(6H, m),  
 7.70 (2H, s)

## 実施例 6

ビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンパラトルエンスルホン酸塩および塩酸塩の製造

参考例5でえられたビス(6-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン0.55g(0.00089モル)をジメチルホルムアミド5mlにとかし、パラトルエンスルホンクロリド0.689g(0.0036モル)を加え、60~65℃で2時間、反応後、ジメチルホルムアミドを減圧下に除去し、残渣にアセトンを加えると結晶が析出し、これをアセトンから再結晶すると分解点116~118℃のビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンパラトルエンスルホン酸塩0.35gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3300, 3150, 3050~3000,

- 34 -

2700~2500, 1630, 1560, 1165, 1125, 1035, 685

次に上記のビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンパラトルエンスルホン酸塩0.3gを塩酸ガス飽和のメタノール溶液にとかし、無水エーテルを加えると沈殿物が析出し、メタノールとエーテル混液から再結晶すると分解点120~122℃のビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンの2塩酸塩0.2gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3300, 3000~2900, 2700~2500, 1630, 1560, 1170, 1110, 1040, 680

NMR(DMSO溶液):  $\delta$  = 3.35~4.35(24H, m),

4.40~4.70(2H, m),

7.08(2H, d, d, J=8.0),

7.43(2H, d, J=2.0),

7.80(2H, d, J=8.0),

8.15(2H, s)

## 実施例 7

- 35 -

7.65 (2H, s)

## 実施例 8

ビス(7-[3-[ジ(2-クロロプロピル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン塩酸塩の製造

ビス(7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて、参考例4でえられたビス(7-[3-[ジ(2-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンを用いたほかは実施例7と同様にして、融点80~83℃、分解点109~111℃のビス(7-[3-[ジ(2-クロロプロピル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンの2塩酸塩0.45gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3000~2900, 2500~2300, 1645, 1570, 1170, 1100, 730

NMR(DMSO溶液):  $\delta$  = 1.30~1.60(12H, m),

2.70~4.60(22H, m),

7.10~7.55(6H, m),

- 37 -

ビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン塩酸塩の製造

塩化チオニル0.76g(0.0064モル)とベンゼン6mlとを混合し、2~5℃位に冷却しながら、参考例3でえられたビス(7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン0.5g(0.008モル)を少しづつ加え、滴下後還流下に2時間反応する。冷却後析出した沈殿物を濾取し、メタノールとエーテル混液から再結晶すると分解点62~64℃のビス(7-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン2塩酸塩0.55gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 2950, 2500, 1630, 1560, 1170, 1100, 725

NMR(CD<sub>3</sub>OD溶液):  $\delta$  = 3.50~4.30(20H, m),

4.30~4.70(4H, m),

4.70~5.10(2H, m),

6.70~7.40(6H, m),

- 36 -

8.10 (2H, s)

## 実施例 9

ビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンの製造

参考例5でえられたビス(6-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン0.5g(0.0008モル)を塩化チオニル2.5mlと還流下に1時間反応し、過剰の塩化チオニルを減圧下に除去し、残渣をシルカゲルプレート(メルク製5717)により、ベンゼン:エタノール:アンモニア水(28%)=8:2:0.3で展開し、R<sub>f</sub>値0.89の部分をメタノールで抽出すると分解点135~138℃のビス(6-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトン0.3gをえた。

IR(KBr):  $\text{cm}^{-1}$  = 3000~2850, 1630, 1560, 1160, 1115, 735

## 実施例 10

- 38 -

2-エチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

2-アセチル-7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランに代えて参考例6でえられた2-エチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランを用いたほかは実施例1と同様にして淡黄色油状物質の2-エチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランをえた。

IR(NaCl板サンドイッチ):  $\text{cm}^{-1}$  = 3500~3400, 3100~2850, 1620~1610, 1480~1470, 1190, 1125, 1040, 720

この油状物質に塩酸ガス飽和エタノールを加え室温でしばらく反応後、無水エーテルを加えると淡黄色の油状物質の2-エチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランの塩酸塩をえた。

- 39 -

-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランがえられた。

IR(NaCl板サンドイッチ):  $\text{cm}^{-1}$  = 3100~2850, 1620~1610, 1480~1460, 1190, 1035, 735

この油状物質に塩酸ガス飽和エタノール溶液を加え室温でしばらく反応後、無水エーテルを加えると淡黄色の油状物質の2-エチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランの塩酸塩をえた。

IR(NaCl板サンドイッチ):  $\text{cm}^{-1}$  = 3100~2850, 2550~2400, 1610, 1470, 1195, 1045, 740

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ 溶液):  $\delta$  = 1.25(3H, t), 2.60(2H, q), 3.20~4.20(12H, m), 4.30~4.57(1H, m), 6.05(1H, s), 6.50(1H, d, d, J=3.0, J=9.0), 6.70(1H, d, J=3.0), 6.95(1H, d, J=9.0)

#### 試験例

##### 抗腫瘍試験

(実験系) CDF<sub>1</sub>マウス(1群6匹)の腹腔内にP388マウス白血病細胞を $1 \times 10^6$ 個/マウス移植したのち、1日目と5日目に供試化合物を腹腔内

- 41 -

IR(NaCl板サンドイッチ):  $\text{cm}^{-1}$  = 3400~3200, 3050~2850, 2600~2400, 1620, 1470, 1190, 1120, 1040, 720

NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ 溶液):  $\delta$  = 1.20(3H, t), 2.61(2H, q), 3.33~4.08(12H, m), 4.10~4.40(1H, m), 6.10(1H, s), 6.55(1H, d, d, J=3.0, J=9.0), 6.75(1H, d, J=3.0), 6.95(1H, d, J=9.0)

#### 実施例11

2-エチル-5-[3-[ジ(2-クロロエチル)アミノ]-2-クロロプロポキシ]ベンゾフランおよびその塩酸塩の製造

ビス(7-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]-2-ベンゾフラニル)ケトンに代えて参考例6でえられた2-エチル-5-[3-[ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-2-ヒドロキシプロポキシ]ベンゾフランを用いたほかは実施例7と同様にして1.5時間反応後濃縮し、残渣をベンゼンに溶かし、ベンゼン層を希アルカリ洗浄し、水洗し、脱水後、濃縮すると黄色の油状物質の2-エチル

- 40 -

投与した。

(判定) 無処置群の生存日数に対する投与群の生存日数の比(T/C%)が120%以上の場合有効(P)とした。無処置群の生存日数は約10日であった。

(結果) えられた結果を次表に示す。



- 42 -

供試化合物	投与量 mg/kg	T/C(%) 判定
実施例 1	2.5	160 P
	12.5	146 P
	62.5	135 P
実施例 2	50	165 P
	25	132 P
	12.5	133 P
実施例 3	50	0
	25	58
	12.5	120 P
実施例 5	2.5	0
	12.5	87
	62.5	111
実施例 6	12.5	124 P
	62.5	135 P
	312	119
実施例 7	50	151 P
	25	134 P
	12.5	151 P
実施例 8	200	165 P
	100	192 P
	50	158 P

特許出願人 科 研 製 薬 株 式 会 社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**